

STENTS BIOABSORVÍVEIS

UMA NOVA ERA NO TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Artigo de Revisão Bibliográfica

REALIZADO POR:

MARIA JOÃO ANDRADE DE SOUSA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
ANO LECTIVO 2013/2014

ORIENTADOR:

HENRIQUE JOSÉ CYRNE DE CASTRO MACHADO CARVALHO
PROFESSOR AUXILIAR E ASSISTENTE GRADUADO DE CARDIOLOGIA

INSTITUTO CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIVERSIDADE DO PORTO
RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA, 228
4050-313 PORTO

Dissertação elaborada para cumprimento dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina,
sob orientação do Professor Doutor
Henrique José Cyrne de Castro Machado Carvalho

Ao meu avô...

Agradecimentos

Ao Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar do Porto pela oportunidade de realização deste trabalho final, que marca sem dúvida o fim e também o início de uma nova etapa.

Ao Dr. Henrique Cyrne Carvalho pelo seu empenho, dedicação e ajuda. Pela confiança que depositou em mim aquando da escolha do tema desta revisão bibliográfica. Pelas orientações ao longo do trabalho e agora no fim pelas excelentes correções do português. Obrigada!

Ao Dr. Patrick Serruys pela autorização, para usar os seus dados e imagens na elaboração desta revisão bibliográfica.

Ao Dr. James Oberhauser pela autorização, para usar os seus dados e imagens na elaboração desta revisão bibliográfica.

À D. Júlia, sempre atenciosa e pronta a ajudar, mesmo quando tem de repetir as mesmas informações vezes sem conta.

Ao meu avô Carlos, que sempre me apoio em tudo e sempre acreditou em mim. Eu sei que onde quer que esteja continua a apoiar-me e agora é a minha luz.

Aos meus pais que fizeram TUDO para que eu conseguisse realizar os meus sonhos. O maior obrigado do mundo!

Às minhas irmãs que conseguem fazer-me sorrir nos momentos mais angustiantes.

A todos os meus familiares, à minha avó Luciana, aos meus avós, António e Maria, aos meus tios e primos, que deram o seu melhor na minha formação académica e cívica. Tudo que sou hoje, como pessoa, devo-o a eles.

A Eng. Carla Peixoto e à Dr^a Catarina Peixoto por terem tido tempo para ler a minha tese e agora nesta resta final me terem ajudado a melhorá-la.

Às minhas amigas que estão comigo desde o início desta aventura e que sempre me ajudaram e apoiaram em todas as minhas decisões.

Índice de abreviaturas e siglas

DAC - Doença Arterial Coronária

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

ICP - Intervenção Coronária Percutânea

TRV - Terapia de Restauração Vascular

OCT - Tomografia de Coerência Ótica

MACE - Efeitos Adversos Cardíacos Major

DML - Diâmetro Mínimo do Lúmen

TLR - Revascularização da Lesão Alvo

BVS - Stent Vascular Bioabsorvível

PLLA – Acido Poli-l-láctico

USIV - Ultrassonografia Intravascular

DES – Stents Eluidores de Fármacos

Índice

| | |
|--|-----|
| Índice de abreviaturas e siglas..... | IV |
| Resumo | VI |
| Palavras-chave | VI |
| Abstract | VII |
| Keywords..... | VII |
| Introdução..... | 1 |
| Objetivos..... | 3 |
| Desenvolvimento | 4 |
| Stents Bioabsorvíveis | 7 |
| O stent: composição e propriedades | 8 |
| O processo de Bioabsorção e o ciclo de vida do stent | 8 |
| Clinical Tests..... | 10 |
| □ Igaki-Tamai..... | 11 |
| □ AMS/DREAMS | 12 |
| □ REVA..... | 12 |
| □ Ideal Bio Stent | 13 |
| □ Elixir | 13 |
| □ O Projeto Absorb | 14 |
| Portugal e o uso de BVS | 16 |
| Indicações - Candidatos a colocação do stent..... | 16 |
| Principais riscos na Evolução Clínica | 16 |
| Desafios e perspectivas futuras | 17 |
| Conclusão..... | 19 |
| Bibliografia..... | 20 |

Resumo

Introdução: A Doença Arterial Coronária é uma das principais causas de morte em todo o mundo e apesar do aumento de incidência tem-se verificado uma diminuição na taxa de mortalidade. A evolução no tratamento da doença Arterial Coronária é o principal fator para esta diminuição. Desde o surgimento da angioplastia por balão até aos stents metálicos e stents eluidores de fármacos houve um grande desenvolvimento, mas um risco aumentado de fenómenos tromboembólicos e reações inflamatórias levantaram algumas preocupações. Os stents bioabsorvíveis surgiram como forma de aumentar a segurança a longo prazo das Intervenções Coronárias Percutâneas, com uma reação inflamatória menor e uma redução no período de dupla anti agregação plaquetária inferior.

Objetivos: Realizar um levantamento da literatura científica disponível, de forma a consolidar conhecimentos e testar eficácia e segurança deste novo dispositivo.

Desenvolvimento: A Intervenção Coronária Percutânea teve uma evolução sequencial e responsiva nas últimas décadas, desde os stents metálicos como resposta à oclusão aguda presente na angioplastia por balão, aos stents eluidores de fármacos como meio de inibição da proliferação da neointima. Os stents bioabsorvíveis são outra resposta aos desafios da Intervenção Coronária Percutânea, desta vez com um dispositivo que dá suporte ao vaso enquanto este se restaura e após a sua recuperação se degrada e é absorvido pelo próprio organismo, diminuindo as complicações a longo prazo. Diferentes tipos de stents bioabsorvíveis foram avaliados em diversos estudos. O estudo Igaki-Tamai apresentou uma percentagem de Eventos Cardíacos Adversos Major da ordem de 50% a 10 anos, a segunda geração dos stents AMS apresentou uma percentagem de 26,7% de Eventos Cardíacos Adversos Major, o estudo REVA e Elixir tiveram a necessidade de 2 revascularizações da lesão alvo, e o estudo Absorb Cohort B apresentou uma taxa de Eventos Cardíacos Adversos Major de 6,8% sem referência a episódios de trombose do stent. Principais indicações são doentes jovens com lesão única de novo e sem presença de calcificação.

Conclusão: O uso de dispositivos temporários no tratamento da Doença Arterial Coronária, criou a Terapia de Restauração Vascular. Os estudos mostraram uma segurança e eficácia progressiva ao longo de cada geração. O estudo Absorb apresentou os melhores resultados estando já aprovado para uso clínico. Novos estudos são necessários para poder alargar a população beneficiária deste tratamento.

Palavras-chave

Doença Arterial Coronária, Intervenção Coronária Percutânea, Revascularização Coronária, Trombose do Stent, Stent Bioabsorvível, Polímero Biodegradável, Terapia de Restauração Vascular, BVS Absorb

Abstract

Introduction: Coronary artery disease is a leading cause of death worldwide and despite an increase in incidence has been observed a decrease in the mortality rate. An evolution in the treatment of Coronary Artery Disease is the major factor for this decline. Since the emergence of balloon angioplasty to the metal and drug-eluting stents there was a huge development, but an increased risk of thromboembolic events and inflammatory reactions brought some concerns. Bioabsorbable stents have emerged as a way to increase the long-term safety of Percutaneous Coronary Interventions with a less inflammatory reaction and a shorter period of dual anti platelet aggregation when compare to drug-eluting stents.

Aim: To conduct a survey of the available scientific literature, in order to consolidate knowledge and test efficacy and safety of this new device.

Development: The Percutaneous Coronary Intervention had a sequential and responsive evolution over the past three decades, with bare-metal stents in response to acute occlusion present in balloon angioplasty, and drug-eluting stents as a mean to pharmacological inhibition of intimal proliferation. Bioabsorbable stents are another response to the challenges of Percutaneous Coronary Intervention, this time with a device that supports the vessel while it restores itself and after its recovery disappears, not leading to long-term complications. Different types of bioabsorbable stents were evaluated in several studies. The Igaki-Tamai study showed a rate of Major Adverse Cardiac Events in the order of 50% at 10 years, the second generation of AMS stents showed a percentage of 26.7 % of Major Adverse Cardiac Events, The REVA and Elixir studies needed 2 revascularization of the target lesion, and the Absorb Cohort B trial showed a rate of Major Adverse Cardiac Events of 6.8 % without reference to episodes of stent thrombosis. Main indications are young patients with single de novo lesion and without presence of calcification.

Conclusion: The use of temporary devices in the treatment of Coronary Artery Disease, created a new therapy, the Vascular Restoration Therapy. The studies showed a progressive safety and efficacy over each generation. The Absorb study showed the best results and is already approved for clinical use. Further studies are needed to extend the beneficiary population of this treatment.

Keywords

Coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, coronary revascularization, stent thrombosis, bioabsorbable stent, biodegradable polymer, vascular restoration therapy, Absorb BVS

Introdução

A Doença Arterial Coronária (DAC) é a causa isolada de morte mais frequente em todo o mundo, com mais de 7 milhões de mortes, representando 12,8% de todas as mortes.⁽¹⁾ Segundo dados da OECD, as doenças do sistema cardiovascular, nomeadamente a doença coronária, são a principal causa de morte em Portugal.⁽²⁾

A doença aterosclerótica é a causa mais comum da DAC. A formação de placas ateroscleróticas levam a uma diminuição regional do fluxo sanguíneo miocárdico e a uma perfusão inadequada do miocárdio.⁽³⁾

A Intervenção Coronária Percutânea (ICP) introduzida em 1977 por Andreas Gruntzig, veio estabelecer uma nova forma de tratamento da DAC através de cateter como alternativa à cirurgia de revascularização.⁽⁴⁾ Tendo como principal objetivo da ICP, a obtenção de uma reperfusão do miocárdio rápida e completa, restaurando a arquitetura e fisiologia vascular.

Desde a primeira angioplastia coronária por balão, tem-se assistido a constantes evoluções na ICP, de forma a responder aos novos desafios. A primeira grande evolução, deu-se com a introdução dos stents metálicos, que permitiu reduzir a taxa de oclusão aguda verificada com a angioplastia por balão.

Posteriormente, os stents eluidores de fármacos (DES) permitiram a redução da hiperplasia da neoíntima com a difusão de fármacos anti-proliferativos e consequentemente verificou-se uma diminuição da reestenose e da necessidade de revascularização secundária. O uso dos DES apresentou limitações a longo prazo, devido principalmente à presença de um risco aumentado de fenómenos tromboembólicos tardios resultante de um processo de reações inflamatórias locais persistentes.^(4,5) Estas questões levaram ao aperfeiçoamento dos DES, com realização de novos estudos que revelaram resultados favoráveis.

Embora os bons resultados, os DES são uma estrutura permanente e inflexível, que não permite o retorno à fisiologia normal do vaso. A sua permanência contribui também para desenvolvimento de trombos e de fenómenos de neoaterosclerose.⁽⁶⁾

A procura de um dispositivo que permita uma contenção do lúmen temporária enquanto o vaso se restaura foi o objetivo das investigações seguintes. O resultado foi uma nova revolução no tratamento da DAC - os Stents Bioabsorvíveis (BVS).

Os BVS surgiram como um potenciador da reabilitação vascular após uma lesão endotelial. Estes proporcionam uma força de contenção vascular temporária e permitem a eluição de fármacos anti-proliferativos, libertando posteriormente o vaso desta estrutura através de um processo de degradação e absorção fisiológico. Este processo permite que a artéria coronária restaure a sua estrutura e as suas funções.⁽⁴⁾

A longo prazo, os BVS apresentam múltiplos benefícios como uma menor reação inflamatória, uma diminuição da trombose do stent, uma diminuição do período de terapêutica antiagregante, uma maior possibilidade de intervenções futuras no vaso e a possibilidade do uso de meios não invasivos para monitorização.^(4,7,8)

Esta é uma nova era na Cardiologia de Intervenção em que se associa as vantajosas características e propriedades dos DES à capacidade de degradação e absorção do BVS após terminar a sua função.

Objetivos

Os stents bioabsorvíveis são um dispositivo novo no tratamento da DAC, apresentam propriedades inovadoras e foram recentemente aprovados para uso na Intervenção Coronária Percutânea. Apresentaram resultados favoráveis levando a um grande entusiasmo inicial na Cardiologia de Intervenção mas também têm suscitado algumas dúvidas, uma vez que se trata de um dispositivo novo, apenas testado em lesões simples, ainda a mostrar os seus primeiros resultados.

Este projeto pretende fazer um levantamento da informação disponível na literatura científica da atualidade sobre o conceito e o funcionamento dos stents bioabsorvíveis assim como reunir os resultados disponíveis dos estudos clínicos concluídos até agora. De forma a fazer uma compilação dos dados e com juízo crítico atestar a sua eficácia e segurança, tendo em conta a população estudada e as suas limitações.

Desenvolvimento

A Intervenção Coronária Percutânea

A introdução da ICP, em 1977 por Andreas Gruntzig, veio trazer uma alternativa à cirurgia de revascularização, criando uma nova área na Cardiologia, a Cardiologia de Intervenção.⁽⁴⁾ Desde então, o progresso no tratamento percutâneo da DAC por cateterismo cardíaco tem sido notório com sucessivos avanços ao longo das últimas décadas.^(9,10)

Atualmente, a ICP é usada em todo o mundo, e permite evitar os riscos cirúrgicos da cirurgia de revascularização coronária, assim como diminuir o tempo de internamento hospitalar e o tempo de reabilitação cardíaca.⁽¹¹⁾

A técnica inicial com angioplastia por balão envolvia a introdução de um cateter com um balão na extremidade até à artéria coronária estenosada, procedia-se à insuflação do balão com compressão externa da placa aterosclerótica e subsequentemente alargamento do lúmen, e remoção do cateter após esvaziamento do balão.⁽⁹⁾ Esta técnica permitia restaurar a patência do lúmen, obtendo um fluxo TIMI grau 3 (perfusão completa, ou seja, o fluxo proximal à lesão é igual ao fluxo distal).⁽¹²⁾ No entanto, envolve múltiplos problemas, incluindo risco de oclusão aguda, necessitando em 14% dos casos de cirurgia de revascularização de emergência, e uma alta incidência de reestenose consequência de uma remodelação constritiva devido ao ressalto elástico e à hiperplasia da neoíntima.^(4,5,9)

A introdução dos stents metálicos permitiu uma contenção do lúmen vascular com diminuição do risco de oclusão aguda para 1.5%, redução da necessidade de cirurgia de revascularização de emergência e diminuição da ocorrência de reestenose.^(4,5) Dois estudos, o BENESTENT e o STRESS, confirmaram a eficácia do uso dos stents metálicos, com uma diminuição da reestenose de 42% para 32% no estudo STRESS e de 32% para 22% no estudo BENESTENT.⁽⁹⁾ No entanto, esta incidência de reestenose permanecia excessivamente alta.

Sendo o stent metálico uma estrutura não fisiológica provoca trauma e resposta inflamatória nas paredes vasculares. A resposta adaptativa ao trauma, que ocorre após a angioplastia, origina disfunção endotelial, vasoconstrição, inflamação, proliferação celular e produção de matriz extracelular, que resultam em reestenose. A reestenose pode ocorrer nos primeiros dias, devido principalmente ao ressalto elástico ou tardiamente com uma remodelação negativa e hiperplasia da neointima para o lúmen do stent (figura 1).^(5,9,13)



Figura 1. ICP com colocação de stent e reestenose por hiperplasia da neoíntima⁽¹⁴⁾

O risco trombótico de 16% a 24% revelou-se outra limitação dos stents metálicos.⁽⁹⁾ O uso de dupla anti-agregação plaquetária, inicialmente com ácido acetilsalicílico e ticlopidina e posteriormente com clopidogrel veio diminuir a incidência de eventos trombóticos, no entanto, a reestenose devido a hiperplasia da neoíntima continuava sendo a principal dificuldade.^(3,9)

Os DES surgiram como resposta às limitações dos stents metálicos. Os DES permitem diminuir a hiperplasia da neoíntima e consequente reestenose, através de stents que libertam um fármaco anti-proliferativo, como o sirolimus e paclitaxel. Estes fármacos inibem a migração e a proliferação das células do músculo liso, reduzindo drasticamente a incidência de reestenose.^(3,4,9) No estudo RAVEL, no período de 6 a 12 meses a taxa de reestenose com stents farmacológicos foi de cerca de 0% em comparação com 26% nos stents metálicos.⁽⁹⁾

Embora o sucesso inicial na redução da reestenose, a trombose tardia do stent e a duração ótima da terapêutica antiagregante foram questões que surgiram com o uso dos DES na prática clínica. O uso dos stents impede uma correta endotelização assim como possui um efeito trombótico, que está na origem da trombose tardia do stent.^(5,9) Vários fatores estão associados ao aumento do risco de trombose do stent nomeadamente o processo de colocação do stent, as características do doente e da lesão, o design do stent e a interrupção prematura da terapêutica.⁽¹⁵⁾

A interrupção prematura da terapêutica antiagregante plaquetária é um preditor independente de trombose do stent. Recomenda-se que todos os pacientes devam receber dupla anti agregação plaquetária com ácido acetilsalicílico associado a uma tienopiridina por 12 meses. Após este período, a tienopiridina é interrompida, mantendo o ácido acetilsalicílico indefinidamente.^(16,17)

As limitações da ICP com o uso de DES levaram a novas pesquisas com aperfeiçoamento dos DES e atualmente apresentam resultados muito favoráveis.⁽⁶⁾

A ICP verificou uma enorme evolução ao longo destas últimas quatro décadas, com pequenas revoluções, desde a angioplastia com balão, os stents metálicos e os DES. Nenhuma das diferentes técnicas se mostrou perfeita e cumpriu o objetivo de restaurar a normal fisiologia do vaso. A procura de um dispositivo biocompatível, que associe a força radial dos stents metálicos com a capacidade anti-proliferativa dos DES, permitindo fazer a contenção do lúmen vascular temporariamente enquanto o endotélio se restaura é o objetivo da ICP. Após uma intensa investigação pré-clínica surgiram os stents bioabsorvíveis (BVS).

Stents Bioabsorvíveis

Um endotélio saudável e funcional controla a trombose e a trombólise, assim como regula as interações plaquetárias e leucocitárias, a libertação de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, e vasoconstritoras, e regula o tônus vascular e o seu crescimento.^(18,19) A presença de uma estrutura rígida e permanente, como é um stent impede uma correta restauração do endotélio vascular lesado.

A Terapia de Restauração Vascular (TRV) permite restabelecer uma resposta vascular fisiológica e este é o principal ponto que distingue os stents metálicos e farmacológicos dos BVS.⁽²⁰⁾ A TRV, assim como as outras técnicas de ICP, tem como principal objetivo, restaurar o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias estenosadas. A diferença incide no facto de se tratar de uma intervenção temporária, com o uso de uma plataforma biodegradável que irá conter a parede arterial e concomitantemente libertar agentes anti-proliferativos, por um determinado período de tempo, após o qual a biodegradação ocorre com dissolução completa do dispositivo ao longo dos meses seguintes ou anos.⁽²¹⁾

Tabela 1. Comparação das diferentes técnicas de ICP por evento (adaptação de Onuma Y, Serruys PW)(5)

| | Angioplastia por Balão | Stents Metálicos | Stents Eluidores de Fármacos | Stents Bioabsorvíveis |
|--------------------------|------------------------|------------------|------------------------------|-----------------------|
| Oclusão Aguda | - | + | + | + |
| Ressalto elástico Agudo | - | + | + | + |
| Hiperplasia da neoíntima | - | - | + | + |
| Trombose aguda | NA | - | +/- | + |
| Trombose subaguda | NA | - | - | + |
| Trombose tardia | NA | - | - | + |

+ previne o evento, - não previne, NA não aplicado por ausência de stent

Os BVS possuem as características dos stents metálicos, evitando o ressalto elástico e corrigindo a dissecação e as características dos DES, com redução da hiperplasia da neoíntima. Características estas associadas à capacidade de degradação e absorção da estrutura, o que permite a reparação da lesão endotelial e restauração da normal fisiologia do vaso.⁽²¹⁾

As propriedades dos BVS permitem uma redução de eventos adversos como a trombose tardia do stent, uma vez que a libertação de fármacos e a contenção são transitórias, diminuindo a agressão ao endotélio.⁽⁵⁾ O risco de complicações hemorrágicas diminui uma vez que não é necessária terapêutica antiagregante plaquetária indefinidamente.^(22,23) A possibilidade de um seguimento com técnicas de imagem não-invasivas, como a Angio TC e a Ressonância Magnética, é outra das vantagens. O processo de biodegradação permite mais tarde a realização

de cirurgia de revascularização, se necessário, o que anteriormente era dificultado pela presença de stents metálicos em série (full metal jacket).^(5,8)

O stent: composição e propriedades

O dispositivo envolvido na TRV consiste numa plataforma bioabsorvível, onde está eluído o fármaco anti-proliferativo, como o everolimus, dois marcadores radiopacos localizados nas extremidades da plataforma, e o sistema cateter balão.⁽²⁰⁾ Os atuais stents bioabsorvíveis são compostos tanto por polímeros como por metais bioabsorvíveis, como o magnésio.^(5,24)

Atualmente, estão disponíveis diversos polímeros, cada um com a sua composição química, diferentes propriedades mecânicas e consequentemente tempos de absorção distintos. O polímero mais usado em estudos e com melhores resultados é o Ácido L-Polilático (PLLA), um co-polímero da família do Ácido Polilático (PLA), cujo uso é comum em suturas reabsorvíveis, implantes ortopédicos e de tecidos moles e na diálise.⁽⁵⁾ Trata-se de um polímero semi-cristalino, compostos por regiões ricas em cristais interligadas com cadeias amorfas, estas regiões amorfas são menos compactas, sendo mais suscetíveis à hidratação que as regiões cristalinas e permitindo uma difusão mais homogênea de fármacos.^(20,24) A cristalinidade, em particular a orientação dos cristais, define a força radial e a elasticidade do stent, neste caso ronda os 37%, e o seu grau pode ser modificado, mudando a sua cinética de degradação.^(20,25,26) Tais propriedades permitem uma degradação uniforme e controlada.

O desafio nesta 4ª revolução da ICP é selecionar um material que ao mesmo tempo possua força radial suficiente para evitar o ressalto elástico, tenha um tempo de biodegradação adequado para a contenção do lúmen, enquanto o vaso se repara.^(20,27)

O processo de Bioabsorção e o ciclo de vida do stent

A degradação dos polímeros semi-cristalinos da família do PLA pode envolver hidrólise passiva e/ou reações enzimáticas, sendo neste caso maioritariamente por hidrólise. Esta inicia-se com a hidratação dos polímeros através da difusão de moléculas de água para as regiões menos densas do polímero e mais hidrofílicas, a região amorfa; ocorre uma despolimerização, com conversão das cadeias do polímero em cadeias mais curtas, através da clivagem das ligações éster.⁽²⁸⁾ Esta fase caracteriza-se por uma redução do peso molecular, não havendo alteração significativa das propriedades físicas do stent.⁽²⁰⁾ Numa segunda fase, há redução da força radial, causada pela descontinuação das ligações entre as regiões amorfas e cristalinas, sendo normal quebras e descontinuidade da estrutura, e consequentemente perda de massa e degradação do polímero. Finalmente, as cadeias do polímero estão na sua forma mais simples, monómeros, sendo cada vez mais hidrofílicos e solúveis em meio aquoso, tornando-se capazes

de se difundirem e serem absorvidos pelo corpo. Nesta fase de absorção, há fagocitose dos pequenos monómeros, maioritariamente L-lactato, que se irão transformar em piruvato e entrar no ciclo de Krebs convertendo-se em dióxido de carbono e água. Os produtos finais são excretados do corpo através dos rins e pulmões.^(5,24)

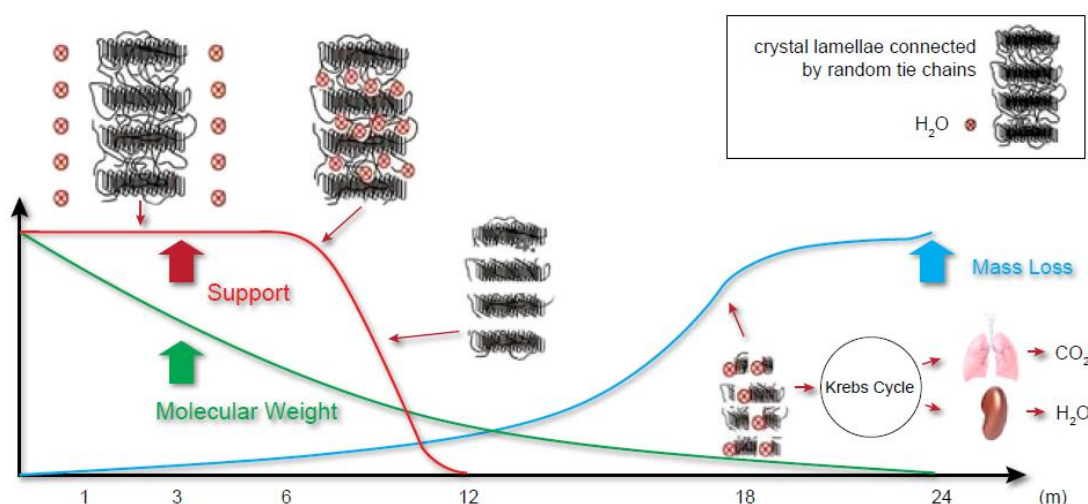


Figura 2. Processo de absorção de Stent bioabsorvível composto por PLLA. (Autorizado por PW Serruys)⁽²⁹⁾

Desde a implantação do stent até a sua completa absorção, o stent passa por três fases distintas: 1) Fase de revascularização, 2) Fase de restauração e 3) Fase de reabsorção.

Na fase de Revascularização, o stent bioabsorvível atua como um stent metálico, tendo como principais funções contenção das paredes vasculares, fornecendo uma força radial adequada, evitando o ressalto elástico, e a de libertação do agente terapêutico para o tecido envolvente.⁽²⁰⁾ De acordo com estudos e evidências anteriores, o stent deve fornecer suporte do lúmen por pelo menos 3 meses, tendo em conta que o diâmetro luminal mínimo e a percentagem de reestenose estabilizam a partir dos 3 meses.⁽³⁰⁾

Na fase de Restauração, que se inicia em média a partir dos 3 meses após a colocação do stent até aproximadamente 12 meses, verifica-se uma transformação do stent, passando de um dispositivo de contenção ativo para um implante fragmentado e envolvido pelo tecido da íntima. (figura 3) Esta transformação deve-se à biodegradação do polímero, descrita anteriormente, em que a taxa de degradação é a questão-chave desta fase. Com a descontinuidade estrutural do polímero e consequente perda da força radial, a contração e dilatação do vaso deixam de ser inibidas, restaurando teoricamente a resposta vasomotora.⁽²⁰⁾

A fase de reabsorção é o culminar do ciclo de vida do stent. Entre 12 a 24 meses após o procedimento, o dispositivo é degradado a ácido láctico que é convertido em lactato, que podemos encontrar no sangue e que participa fisiologicamente em processos metabólicos. Os

níveis de lactato no sangue libertado pela degradação do stent encontram-se dentro do intervalo natural, não levando a preocupações.⁽²⁰⁾



Figura 3. Achados histológicos no processo de biodegradação e absorção ao longo de 4 anos - estudo em modelo animal ⁽³¹⁾

A taxa de biodegradação do polímero e a sua reabsorção vão ser influenciadas por três fatores principais, o comprimento das cadeias do polímero, a hidrofiliicidade e a cristalinidade. O comprimento da cadeia do polímero está associado ao seu peso molecular, tendo uma forte influência a nível temporal. Assim, quanto maior o comprimento das cadeias iniciais do polímero mais prolongado será processo de biodegradação do stent. A hidrofiliicidade tem um importante papel nas fases iniciais, estando diretamente relacionado com a capacidade da água penetrar no polímero e cortar as ligações. A cristalinidade por outro lado vem contrabalançar a taxa de hidrólise. Se por um lado, regiões mais hidrofílicas, como a região amorfa, têm maiores taxas de hidratação e de hidrólise, as regiões cristalinas têm menor penetração da água, e assim menor velocidade de hidrólise e de deformação, com consequente aumento do tempo de suporte.^(24,28) O equilíbrio entre estes fatores é essencial para um adequado desempenho do stent.

Clinical Tests

Ao longo dos últimos anos tem-se procurado um stent ideal e o seu sucesso depende da seleção dos materiais, do design, da capacidade entre ter um equilíbrio entre as propriedades mecânica a curto e longo prazo, do tempo de degradação, da biocompatibilidade, das indicações, do local de implantação e do próprio doente.⁽²⁷⁾

Vários são os testes clínicos a decorrer atualmente, alguns ainda em fase pré-clínica, outros em fase clínica. Tendo já sido aprovadas duas plataformas para uso clínico na Europa, os stents do estudo Igaki-Tamai para o tratamento da Doença Vascular Periférica e os stents do estudo Absorb no tratamento da DAC.⁽⁴⁾

Tabela 2. Stents Bioabsorvíveis disponíveis avaliados clinicamente. Adaptado com a autorização de Serruys PW

| Stent | Design do stent | Composição | Produtos de degradação | Fármaco eluído | Espessura total μm | % da artéria revestida | Duração do suporte | Tempo de absorção |
|--------------------|---|---------------------------|---|---------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-------------------|
| Igaki-Tamai |  | PLLA | Ácido láctico, CO_2 , H_2O | n.a. | 170 | 24% | 6 meses | 2 anos |
| Biotronik - DREAMS |  | Magnésio | n.a. | sirolimus | 125 | s.d | Semanas | >4meses |
| ABSORB BVS |  | PLLA | Ácido láctico, CO_2 , H_2O | Everolimus | 156 | 25% | 3 meses | 2 anos |
| REVA |  | Policarbonato de tirosina | Aminoácidos, etanol, CO_2 | n.a. | 200 | 55% | 3-6 meses | 2 anos |
| Ideal - BTI |  | Ácido Salicílico | Salicilatos, CO_2 , H_2O | Sirolimus, ác. salicílico | 200 | 65% | 3 meses | 6 meses |
| Elixir - DeSolve |  | PLLA | Ácido láctico, CO_2 , H_2O | Novolimus | 150 | s.d. | s.d. | 2 a 3 anos |

PLLA – poli-l-lactido; n.a.-não aplicável; s.d.-sem dados

• Igaki-Tamai

Os stents Igaki-Tamai foram os primeiros stents completamente biodegradáveis usados em humanos, com um tempo de degradação entre 18 a 24 meses e demonstraram eficácia e segurança.^(5,22) Composto por um monofilamento de PLLA (321kDa) com uma estrutura helicoidal em zig zag, o que resulta em menor lesão da parede do vaso durante a colocação e consequente menor formação de trombos e redução da hiperplasia da íntima.^(5,32) Apresenta-se com um comprimento standard de 12 mm, com dois marcadores de ouro radiopacos nas extremidades, diâmetros de 3, 3.5 e 4 mm e uma espessura de 170 μm .⁽⁵⁾ A colocação do stent é feita por balão e é posteriormente expandido pelo balão e pelo próprio stent, através da resposta do polímero ao calor, sendo utilizado um contraste aquecido a cerca de 70°C. Esta expansão continua durante cerca de 20 a 30 minutos até atingir as suas dimensões finais.⁽⁴⁾

Na primeira avaliação feita em homens, incluiu-se 15 doentes tratados com 25 stents, não se verificando efeitos adversos cardíacos major (MACE), nem trombose do stent nos primeiros 6 meses de seguimento.⁽³²⁾ Avaliações seriadas por ultrassonografia intravascular (USIV) revelaram um aumento gradual da área transversal do lúmen, com $7.41 \pm 1.51 \text{ mm}^2$ no pós-procedimento, $8.18 \pm 2.42 \text{ mm}^2$ aos 3 meses e $8.13 \pm 2.52 \text{ mm}^2$ aos 6 meses.⁽³³⁾

Num seguimento de 10 anos com 50 doentes, a percentagem de ausência de morte, de morte de causa cardíaca e de MACE foi respetivamente 87%, 98% e 50%.⁽³⁴⁾ Embora os resultados a curto e longo prazo fossem encorajadores, o uso de calor para a auto-expansão suscitou preocupações, nomeadamente, possível lesão da parede do vaso por necrose.⁽⁵⁾

- **AMS/DREAMS**

O stent metálico absorvível (AMS) da Biotronik foi o primeiro stent metálico biodegradável, com uma força de sustentação semelhante aos stents metálicos comuns. Composto por 93% de magnésio e 7% de outros metais raros, como o zircônio e o Ítrio.^(5,32,35) A degradação do magnésio produz cargas negativas que têm propriedades hipoproliferativas, o que confere um efeito protetor anti-trombogénico.⁽³⁶⁾

Na primeira geração AMS 1.0, o processo de reabsorção completa deu-se em menos de 4 meses sem resposta inflamatória associada, no entanto esta rápida endotelização levou a reestenose devido ao ressalto elástico.^(4,37) O stent foi remodelado dando origem a uma segunda geração AMS 2.0 cujo processo de reabsorção prolongou-se para 6 meses. A eficácia foi avaliada pelo estudo Progress AMS, que contou com 63 doentes com lesão única de novo, tratados com dispositivos de 10-15 mm de comprimento e 3.0-3.5 mm de diâmetro.⁽³⁸⁾ No acompanhamento a 12 meses verificaram-se 26.7% de MACE, resultado da proliferação da íntima e do ressalto elástico.⁽⁴⁾

Para ultrapassar estas limitações acrescentou-se ao stent um fármaco anti-proliferativo, o paclitaxel iniciando-se uma nova categoria de stents, DREAMS (stents metálicos absorvíveis com fármacos). Foram avaliados no estudo BIOSOLVE-1, cujos resultados num seguimento de 1 ano revelou uma percentagem de MACE de 7%, numa população de 46 doentes.⁽³⁹⁾ Já está em desenvolvimento uma segunda geração, agora com o fármaco sirolimus.

- **REVA**

O stent REVA é constituído pelo polímero policarbonato derivado da tirosina, que quando degradado origina água, dióxido de carbono e etanol.⁽⁵⁾ A sua constituição e o seu design permitem uma força radial comparável aos stents metálicos.^(4,40) O polímero tem um tempo de reabsorção dependente da sua massa, em média 2 anos, oferecendo um período de suporte de 6 meses.

A performance clínica destes stents foi avaliada no estudo RESORB com 25 doentes com lesão única de novo. Após a colocação do stent verificou-se um aumento do diâmetro mínimo do lúmen (DML) de 0.88 ± 0.39 mm para 2.76 ± 0.36 mm. No seguimento de 4 a 6 meses verificou-se uma taxa de necessidade de revascularização da lesão alvo (TLR) de 66.7%, atribuída a uma falha mecânica.

Na segunda geração destes dispositivos verificou-se uma alteração na sua conformação e adicionou-se o fármaco anti-proliferativo sirolimus. No estudo RESTORE avaliou-se esta segunda geração, com uma população de 22 doentes, verificou-se uma média do DML de

2.62 ± 0.31 após o procedimento e 2.40 ± 0.52 aos 12 meses, uma percentagem de recoil de 3.79% e uma diminuição do lúmen de 0.20 ± 0.19 mm a 12 meses. Dados preliminares referem 0 MACE's nos primeiros 90 dias, 1 TLR aos 6 meses e 2 TLR's aos 12 meses.⁽⁴¹⁾

- **Ideal Bio Stent**

O Ideal BioStent é um dispositivo de contenção completamente absorvível cujo suporte principal é constituído por um poli-anidro com ácido salicílico, revestido por uma camada de salicilato que liberta gradualmente um agente anti-proliferativo durante o primeiro mês, o sirolimus.^(5,8) O ácido salicílico é conhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias e efeito anti-plaquetário. Em estudos pré-clínicos demonstrou o seu potencial aparente em reduzir a reestenose e promover a recuperação do vaso durante a degradação do polímero.⁽⁴²⁾

Foi avaliado em 11 doentes, pelo estudo Whisper. Nos resultados primários, o stent mostrou integridade estrutural sem evidência de ressalto agudo ou crónico. No entanto, revelou uma inibição da proliferação da íntima insuficiente com aumento da hiperplasia da neoíntima, devido em parte ao curto período de tempo de libertação do agente anti-proliferativo. O dispositivo foi remodelado e já um novo estudo está em evolução pré-clínica.

- **Elixir**

Os stents bioabsorvíveis DESolve são compostos pelo polímero PLLA e contêm dois fármacos anti-proliferativos, o Novolimus e o Miolimus. O seu processo de reabsorção demora aproximadamente 2 a 3 anos e possui uma força radial semelhante a um stent metálico.⁽³⁵⁾

O dispositivo foi avaliado em humanos pelo estudo DESolve 1, que contou com 15 doentes que apresentavam uma lesão única de novo. No seguimento a 6 meses, técnicas de imagem demonstraram hiperplasia da neoíntima mínima e sem evidência de retração do stent, com uma redução da área do lúmen vascular mínima de 5.35 ± 0.78 mm² para 5.10 ± 0.78 mm². A nível clínico, foi necessária uma TLR nos primeiros 30 dias e outra entre o dia 30 e o 180, não se assistiu a nenhuma morte não cardíaca, enfarte agudo do miocárdio ou trombose do stent durante estes 6 meses.^(4,35)

Tendo em conta os dados promissores deste primeiro estudo, já se iniciou um novo estudo, DeSolve NX, que conta com a participação de 120 doentes com lesão de novo e tem como principal objetivo reunir evidências suficientes para ser aprovado no mercado.⁽⁴⁾

• O Projeto Absorb

O Projeto Absorb é o principal estudo nesta nova geração de stents, contando com vários estudos a decorrer e em follow-up. (anexo 1) ⁽⁴³⁾

O BVS da Abbott possui uma estrutura composta pelo polímero PLLA e um revestimento de ácido poli-D-L-lactido (PDLLA) que permite uma libertação mais controlada do agente anti-proliferativo, everolimus. ⁽²⁸⁾ Estudos histológicos iniciais em animais, demonstraram um período total de degradação de 3 anos após a colocação do dispositivo. ⁽⁴⁾ A nível estrutural possui um diâmetro base de 3.0mm, com 12 ou 18 mm de comprimento e com dois marcadores radiopacos de platina em cada extremidade, esta estrutura confere um poder de força radial semelhante ao stent Vision da Abbott. ⁽⁴⁴⁾

A primeira geração dos BVS mostraram os seus primeiros resultado com o estudo Absorb Cohort A iniciado em 2006, o seu principal objetivo foi demonstrar a eficácia e segurança do dispositivo em doentes com lesão única de novo. ⁽⁵⁾ Foram intervencionados 30 doentes e avaliados por meios imagiológicos (angiografia, USIV, OCT) aos 6 meses, 1 ano e 2 anos. Aos 2 anos de seguimento realizou-se um teste vasomotor para avaliar a resposta motora do vaso. ⁽⁴⁴⁾ A cada doente foi prescrito clopidogrel por 6 meses e aspirina por 5 anos. ⁽⁴³⁾

No primeiro ano de acompanhamento destes doentes verificou-se uma incidência de MACE de 3.3%, com um enfarte do miocárdio sem ondas Q. Nos cinco anos de seguimento não se verificou nenhum evento trombótico e apenas ocorreu um evento MACE. ⁽⁴⁵⁾ A USIV demonstrou uma redução da área do lúmen aos 6 meses e aos 2 anos comparativamente com o pós-intervenção (Figura 4), atribuída a retração do stent. ⁽⁴⁶⁾

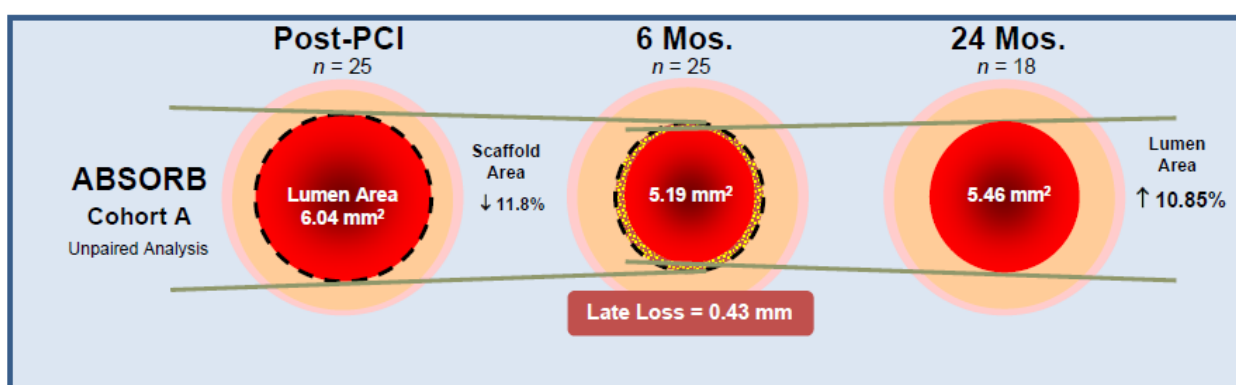


Figura 4. Dimensão do lúmen vascular durante o follow-up de 2 anos no Estudo Absorb Cohort A (De: PW Serruys) ⁽⁴³⁾

Dada esta consideração, o stent foi restruturado, de forma a ter uma distribuição mais uniforme, oferecer mais apoio à parede do vaso e ter mais força radial. Assim surgiu a segunda geração dos stents BVS Absorb que foram testados em 101 doentes com 1 ou 2 lesões de novo

no estudo Absorb Cohort B. Estes doentes foram tratados com um dispositivo de 3.0mm de diâmetro por 18mm de comprimento, e foram divididos em dois grupos, o Cohort B1 (45 doentes) que foi avaliado imagiologicamente por angiografia, USIV e OCT aos 6 meses e aos 2 anos de seguimento, e o Cohort B2 (56 doentes) avaliados no fim do primeiro ano e aos 3 anos.^(4,29)

Aos 2 anos de seguimento em 101 doentes, a taxa de MACE foi de 9.0%, com 3 enfartes sem ondas Q e 6 TLR's devido a isquemia, e o Cohort B2 aos 3 anos apresentou uma taxa de 6.8%, sem nenhum evento trombótico.^(4,45,46) Verificou-se através da angiografia uma perda tardia do lúmen de 0.19mm aos 6 meses, 0.20 aos 2 anos e 0.29 aos 3 anos, com um aumento da espessura da íntima de 0.17mm² na USIV.^(4,47) A área mínima do lúmen sofreu uma redução aos 6 meses comparativamente com o pós-intervenção (de 5.45±1.08mm² para 5.12±1.01 mm²) não se alterando posteriormente. Aos 2 anos ainda se reconhecia a estrutura através da OCT, estando 99% recoberta pelo endotélio, e apresentando sinais de aumento da área do stent o que sugere a perda da integridade mecânica do stent.^(4,48) A resposta vasomotora ao nitrato foi avaliada por angiografia sendo positiva demonstrando uma recuperação da fisiologia normal do vaso.⁽⁴⁹⁾ Aos 3 anos verificou-se a reabsorção do stent confirmando os dados base pré-clínicos. (Anexo 2)⁽⁴⁷⁾

A segurança e eficiência dos BVS nos estudos Cohort A e Cohort B deram um impulso nesta investigação, estando atualmente em desenvolvimento novos estudos.

O estudo Absorb II foi planeado de forma a comparar a segurança e eficácia dos BVS em relação aos seus análogos metálicos Xience em 500 doentes.⁽⁵⁰⁾ Não estão ainda disponíveis resultados.⁽⁵¹⁾

O sucesso dos estudos precedentes foi um impulso para iniciar um estudo global de forma confirmar a eficácia e segurança do uso dos BVS em populações com lesões mais complexas. O estudo Extend englobou 800 doentes com lesão única de novo, longa (comprimento>28mm) ou curta, com diâmetros entre 2.0-3.8mm e também doentes com 2 lesões de novo em diferentes vasos.^(4,52) O dispositivo usado foi o mesmo que no estudo Cohort B, agora com diâmetros de 2.5mm e 3.0mm e comprimento de 18 e 28mm. Todos os pacientes fizeram tratamento adjuvante com clopidogrel por um mínimo de 6 meses e aspirina por um mínimo de 3 anos. Resultados preliminares, dos primeiros 12 meses, de 512 doentes demonstram uma percentagem de MACE e falha no vaso alvo, com enfarte ou necessidade de revascularização, de 4.3% e 4.9%, respetivamente. A taxa de trombose tardia de 0.8% ao ano. (Anexo 3)⁽⁵³⁾ Estes resultados podem ser explicados pelas características das populações em estudo, pelas lesões mais complexas e pelo fato de se desenvolver em diferentes partes do mundo, refletindo também a prática intervencionista. Os resultados finais irão confirmar a eficácia do stent.

Portugal e o uso de BVS

Em Portugal, o uso de BVS já é uma realidade na prática clínica. A sua introdução, nomeadamente no Centro Hospitalar do Porto há cerca de 1 ano permitiu uma nova abordagem no tratamento da DAC. O seguimento dos doentes irá mostrar os resultados a longo prazo.

Recentemente, um grupo de médicos portugueses e espanhóis de cerca de 65 hospitais, nomeadamente o Centro Hospitalar do Porto, reuniram-se de forma a desenvolver um estudo de avaliação da taxa de MACE após implantação de BVS num período de 12 meses. O estudo decorrerá entre Abril de 2014 e Março de 2015.

Indicações - Candidatos a colocação do stent

O uso de stents bioabsorvíveis é já um marco no tratamento da DAC, no entanto são necessários estudos com uma população mais alargada para determinar quais os principais beneficiários deste tratamento. Atualmente, o uso de stents bioabsorvíveis ainda não faz parte das guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia e estão a decurso reuniões para elaborar novas indicações para o uso dos stents bioabsorvíveis.⁽⁵⁴⁾

A análise dos fatores de inclusão dos principais estudos, nomeadamente o estudo ABSORB que possui melhores resultados, demonstra que os principais beneficiários são doentes jovens, com diagnóstico de angina estável, instável ou silenciosa e lesão única de novo em artéria principal de calibre 3.0 mm.⁽⁴⁴⁾

R. Campante Teles et al. avaliando a posição sobre os stents bioabsorvíveis em Portugal, elaborou um conjunto de potenciais orientações para o uso destes dispositivos, agrupando-os em três categorias:

- Consensuais e apropriadas - doentes jovens (<50 anos), diabéticos, lesões em segmentos potencialmente passíveis de cirurgia, preferencialmente na artéria descendente anterior, lesões longas (> 30 mm) e/ou doença difusa com elevado potencial de revascularização secundária;
- Menos consensuais mas possíveis - lesões com pequenos colaterais e síndromes coronárias agudas estabilizados;
- Inapropriadas - lesões do tronco comum, anatomia com tortuosidade moderada ou grave e calcificação grave.⁽⁶⁾

Principais riscos na Evolução Clínica

Como qualquer dispositivo colocado no organismo humano, os stents são um corpo estranho na vasculatura coronária com um potencial efeito protrombótico e inflamatório, o uso de stents bioabsorvíveis oferece uma possibilidade na diminuição destes efeitos.

A análise dos estudos permitiu verificar a segurança e eficácia dos stents na TRV mas todos os dispositivos de nova tecnologia estão sujeitos a falhas e mau funcionamento, que neste caso e devido à sua localização se refletem em trombose do stent, enfarte do miocárdio e inclusivamente morte. A avaliação e o acompanhamento do doente são essenciais, havendo consenso que a duração ideal de seguimento destes doentes é de no mínimo 5 anos.⁽²¹⁾ A nível da avaliação do dispositivo, os primeiros 30 dias têm elevada importância, sendo neste período que se verificam os principais efeitos adversos relacionados com o dispositivo e a sua colocação.⁽⁵⁵⁾

Falhas em qualquer fase do processo de biodegradação do stent bioabsorvível, expõem o doente aos mesmos riscos da geração anterior de stent, os stents farmacológicos, com aumento da trombose do stent tardia e resposta vasomotora anormal. Por outro lado, uma reabsorção prematura resulta numa insuficiente capacidade de contenção e consequente reestenose. Reações de hipersensibilidade aos componentes do dispositivo podem resultar em inflamação crónica, remodelamento vascular inadequado, deslocamento do stent, formação de aneurismas e trombose do stent tardia. Os fármacos eluídos são outro elemento que acarreta riscos, distúrbios na sua libertação podem levar a uma insuficiente inibição da proliferação da íntima, com reestenose local, assim como podem ter efeitos tóxicos, levando a necrose dos tecidos, cavitações e lesões do endotélio com comprometimento da resposta vasomotora.⁽²¹⁾

Desafios e perspetivas futuras

Atualmente com os resultados já publicados, o uso da TVR é cada vez mais aceite como meio de tratamento da DAC mas dúvidas persistem e novas questões surgem. Os resultados atuais correspondem a lesões simples e ainda não há resultados quando comparados diretamente com as novas gerações de stents farmacológicos.⁽⁴⁾

Estes stents ainda não deram provas de poderem ser usados em todos os doentes, nomeadamente doentes com lesão calcificada, lesões ao nível de bifurcações e em pequenos vasos.⁽⁵⁶⁾ E permanece uma questão crucial, qual o tempo de duração ideal de suporte fornecido por esta nova geração de stents.⁽²⁵⁾ Por um lado é necessário um tempo prolongado de suporte para evitar o recoil elástico e reestenose, mas por outro lado um tempo prolongado resulta em maior prevalência de eventos trombóticos.

Para o futuro, aguardam-se resultados de estudos clínicos que comparem a eficácia e segurança do uso de BVS e DES em doentes com lesões mais severas, estudos que comparem a TVR com a cirurgia de revascularização cardíaca e estudos que comprovem a exequibilidade de cirurgia cardíaca a posteriori, com execução de anastomoses no local onde anteriormente se encontrava o stent agora biodegradado.^(21,56)

Conclusão

A Terapia de restauração vascular é sem dúvida uma das melhores inovações médicas na cardiologia de intervenção nos últimos anos. A possibilidade de ter um dispositivo que faça a contenção e suporte do vaso enquanto este se regenera e depois quando a arquitetura do vaso e seu funcionamento já se encontram normais, este dispositivo “desaparecer” deixando apenas como vestígios água e dióxido de carbono, que vão ser reutilizados pelo organismo, é sem dúvida um passo enorme para futuro.

Toda a evolução nos estudos com os stents bioabsorvíveis foi notável, mostrando sempre progresso em cada nova geração. O estudo Absorb apresenta melhores resultados a nível de segurança e eficácia, com apenas um evento cardíaco adverso major no seu primeiro cohort, e uma percentagem de 6,8% a três anos no cohort B, possui uma amostra maior em relação aos outros estudo e também é o melhor documentado. Importante ressaltar que nos resultados atuais do programa de estudo Absorb, que engloba o cohort A, B e Extend, com uma população de 581 doentes apenas há referência para 4 casos de trombose do stent.

Os resultados apresentados comprovam a eficácia e segurança destes dispositivos em lesões de novo simples. Mas como ocorre na maioria dos novos avanços clínicos, a euforia inicial dá lugar a uma realidade diferente quando usados na prática clínica. Doentes complexos e não selecionados com lesões severas e com abandono da terapêutica, é esta a realidade e os resultados dos estudos clínicos nem sempre englobam esta situação. São necessárias reavaliações e novos estudos clínicos de modo a avaliar realmente quais os beneficiários deste tratamento, para permitir assim a elaboração de linhas orientativas para o tratamento da Doença Arterial Coronária com stents bioabsorvíveis.

Bibliografia

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger M a, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619.
2. OECD. Health at a Glance 2011: OECD Indicators [Internet]. OECD Publishing. 2011 [cited 2014 Apr 16]. Available from: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-en
3. Dan L. Longo. Ischemic Heart Disease. *Harrison's Principles of Medicine*. 18th ed. 2011. p. 1998–2015.
4. Zhang Y, Bourantas C V, Farooq V, Muramatsu T, Diletti R, Onuma Y, et al. Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *Med devices Evid Res*. 2013;6:37–48.
5. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011;123(7):779–97.
6. Teles R, Pereira H, Carvalho H, Patricio L, Santos R, Baptista J, et al. Posição sobre suportes vasculares restaurativos transitórios coronários em Portugal. *Port J Cardiol*. 2013;32(12):1013–8.
7. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J*. 2012;33(1):16–25b.
8. Bioabsorvíveis S, Hora JÉ, Conceito E, Farinelli A, Brito L, Abizaid A, et al. Stents Bioabsorvíveis: Já É Hora de “Absorvermos” Esse Conceito? 2009;17(1).
9. Newsome LT, Kutcher M a, Royster RL. Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention. *Anesth Analg*. 2008;107(2):552–69.
10. Venkitachalam L, Kip KE, Selzer F, Wilensky RL, Slater J, Mulukutla SR, et al. Twenty-year evolution of percutaneous coronary intervention and its impact on clinical outcomes: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored, multicenter 1985-1986 PTCA and 1997-2006 Dynamic Registries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(1):6–13.

11. Zago AC, Sousa AGMR, Sousa JE, Paulo S. Evolução da Intervenção Percutânea para o Tratamento da Doença Coronária Multiarterial. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(2):250–60.
12. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW., Hoorntje JC., Gosselink ATM, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):991–7.
13. Ong ATL, Serruys PW. Complete revascularization: coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2006;114(3):249–55.
14. Yin R-X, Yang D-Z, Wu J-Z. Nanoparticle drug- and gene-eluting stents for the prevention and treatment of coronary restenosis. *Theranostics.* 2014;4(2):175–200.
15. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115(8):1051–8.
16. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115(8):1051–8.
17. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H, Kang S-J, Lee S-W, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1374–82.
18. Freedman JE, Loscalzo J. Trombose Arterial e Venosa. In: Dan L. Longo, editor. *Harrison's Principles of Medicine.* 18th; 2011. p. 983 – 988.
19. Konkle B. Distúrbios das Plaquetas e da Parede Vascular. In: Dan L. Longo, editor. *Harrison's Principles of Medicine.* 18th ed. 2011. p. 965 – 973.
20. Oberhauser JP, Hossainy S, Rapoza RJ. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds BVS ABSORB Cohort B device. *5(2009):15–22.*
21. Khattab A a, Windecker S. Vascular restoration therapy: what should the clinical and angiographic measures for success be? *EuroIntervention.* 2009 Dec 15;5 Suppl F:F49–53.

22. Van Werkum JW, Heestermaas A, Zomer A C, Kelder JC, Sutorp M-J, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol. American College of Cardiology Foundation*; 2009;53(16):1399–409.
23. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1936–45.
24. Van Alst M, Eenink MJD, Krift M-AB, van Tuil R. ABC's of bioabsorption: application of lactide based polymers in fully resorbable cardiovascular stents. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F(2009):F23–7.
25. Waksman R, Pakala R. Coating bioabsorption and chronic bare metal scaffolding versus fully bioabsorbable stent. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F(2009):F36–42.
26. Cynthia D. C. Erbetta, Carla C. B. Viegas, Roberto F. S. Freitas, Ricardo G. Sousa. Síntese e Caracterização Térmica e Química do Copolímero Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo). *Polímeros*. 2011;21(nº5):376–82.
27. Berglund J, Guo Y, Wilcox JN. Challenges related to development of bioabsorbable vascular stents. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F(2009):F72–9.
28. Vorpahl M, Finn A V, Nakano M, Virmani R. The bioabsorption process: tissue and cellular mechanisms and outcomes. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F:F28–35.
29. Gogas BD, Farooq V, Onuma Y, Serruys PW. The ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: An Evolution or Revolution in Interventional. *Hell J Cardiol*. 2012;53:301–9.
30. Serruys PW, Lijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time- related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*. 1988;77(2):361–71.
31. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LEL, Okamura T, Gonzalo N, García-García HM, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010;122(22):2288–300.

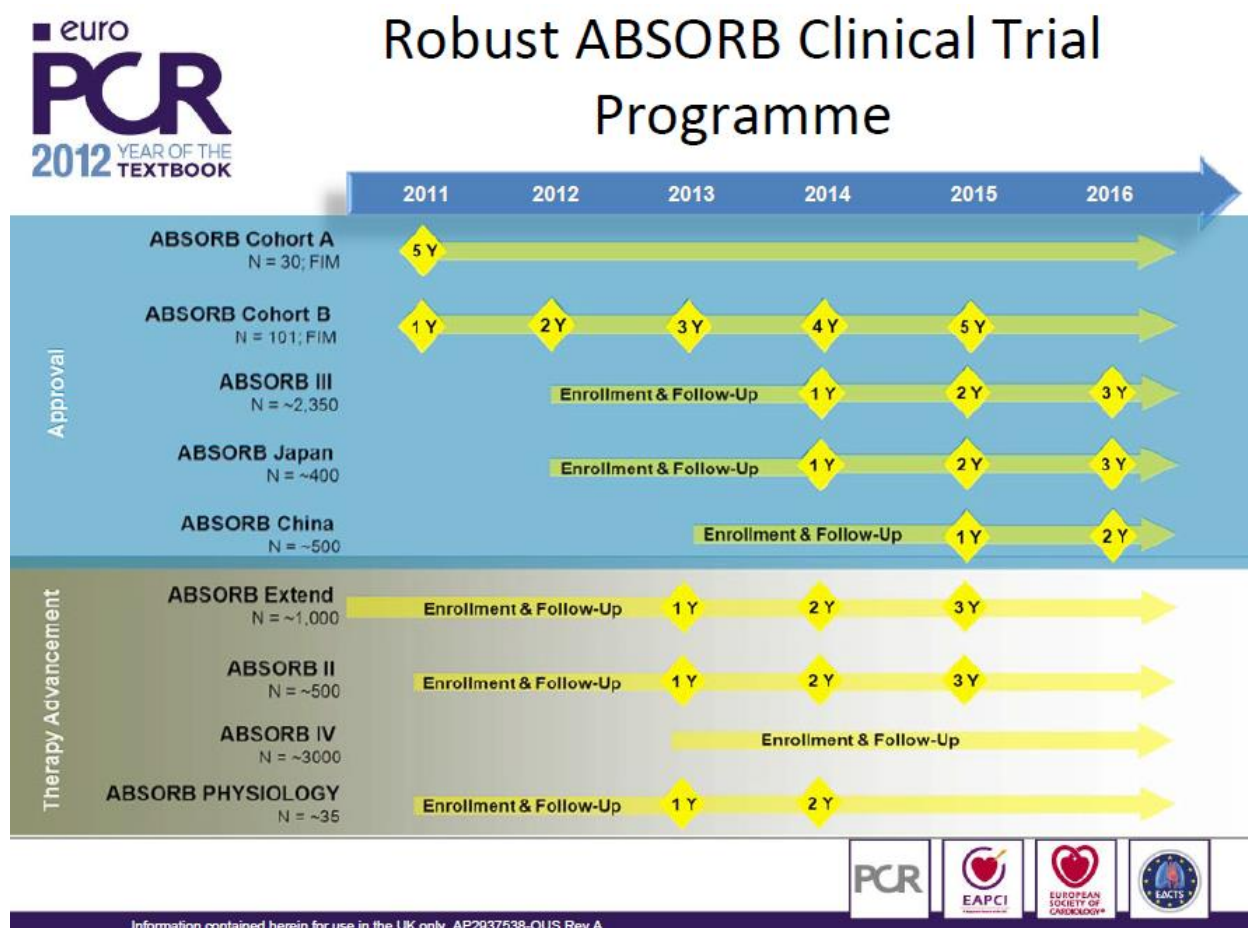
32. Di Mario C, Borgia F. Assimilating the current clinical data of fully bioabsorbable stents. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F:F103–8.
33. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima a., Matsui S, et al. Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly-L-Lactic Acid Coronary Stents in Humans. *Circulation*. 2000;102(4):399–404.
34. Inuzuka Y, Takeda S, Hata T, Takeuchi Y, Kawada Y, Winter S De, et al. Long-Term (> 10 Years) Clinical Outcomes of First-In-Man Biodegradable Poly- L -lactic Acid Coronary Stents : Igaki-Tamai Stents. 2012.
35. Bourantas C V, Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffolds: current evidence and ongoing clinical trials. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):626–34.
36. Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich a. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*. 2003;89(6):651–6.
37. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti P, Baffour R, Hellinga D, Seabron R, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:607–17.
38. Ghimire G, Spiro J, KHARBANDA R. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents. *EuroIntervention*. 2009;4(4):481–4.
39. Waksman R. PROGRESS was made toward DREAM: magnesium Stent. *EuroPCR*. Rotterdam, The Netherlands;
40. Pollman MJ. Engineering a bioresorbable stent: REVA programme update. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F:F54–7.
41. J. Anderson, A. Abizaid, J. Brachmann, D. Dudek, N. Frey, M. Heigert ML. REVA RESTORE Trial - Interim 12-Month Clinical Results of the ReZolve Bioresorbable Scaffold and ReZolve2 Clinical Program Update. Scientific Poster Presentation at EuroPCR. Paris, France; 2013.

42. Jabara R, Pendyala L, Geva S, Chen J, Chronos N, Robinson K. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F(2009):F58–64.
43. Banning A. Absorb clinical programme - the latest! *EuroPCR*. 2012.
44. Onuma Y, Piazza N, Ormiston J a, Serruys PW. Everolimus-eluting bioabsorbable stent--Abbot Vascular programme. *EuroIntervention*. 2009 Dec 15;5 Suppl F:F98–F102.
45. Serruys PW., Ormiston J, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia, HM; Nieman K, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897–910.
46. Tanimoto S, Bruining N, van Domburg RT, Rotger D, Radeva P, Ligthart JM, et al. Late stent recoil of the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and its relationship with plaque morphology. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(20):1616–20.
47. Chevalier B. First Report of the Four Year Clinical Results of The ABSORB Trial Evaluating the Absorb Everolimus Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18_S1).
48. Serruys P. First Report of the Three Year Clinical and Multi-Modality Imaging Results of the Absorb Trial Evaluating the Absorb Everolimus Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions. *J Am Coll Cardiol*. American College of Cardiology Foundation; 2013;61(10):E1731.
49. Serruys PW. First Report of the Three Year Clinical and Multi-Modality Imaging Results of the ABSORB Trial Evaluating the Absorb Everolimus Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold in the Treatment of Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10).
50. Diletti R, Serruys PW, Farooq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K, et al. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatm. *Am Heart J*. 2012;164(5):654–63.
51. US NI of H. ABSORB II Randomized Controlled Trial [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2014. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01425281>

52. Ishibashi Y, Onuma Y, Muramatsu T, Nakatani S, Iqbal J, Garcia-Garcia HM, et al. Lessons learned from acute and late scaffold failures in the ABSORB EXTEND trial. *EuroIntervention*. 2014 Jan 28;1–9.
53. Abizaid A, Costa JR, Bartorelli AL, Whitbourn R, van Geuns RJ, Chevalier B, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2014 Apr 29;1–6.
54. Teguh SANTOSO, Mario ARIETI, Alastair CARLYLE, Flavio RIBICHINI. NOVEL INDICATIONS FOR BIORESORBABLE SCAFFOLDS? [Internet]. *EuroPCR* 2014. 2014. Available from: <http://www.pconline.com/EuroPCR/EuroPCR/Novel-indications-for-bioresorbable-scaffolds>
55. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2014 May 1];115(17):2344–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470709>
56. O’Riordan M. Now you see me, now you don’t: The bioabsorbable stent in clinical practice [Internet]. *Heart Wire*. 2010 [cited 2014 May 18]. p. 4. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/790748>

Anexos

Anexo 1



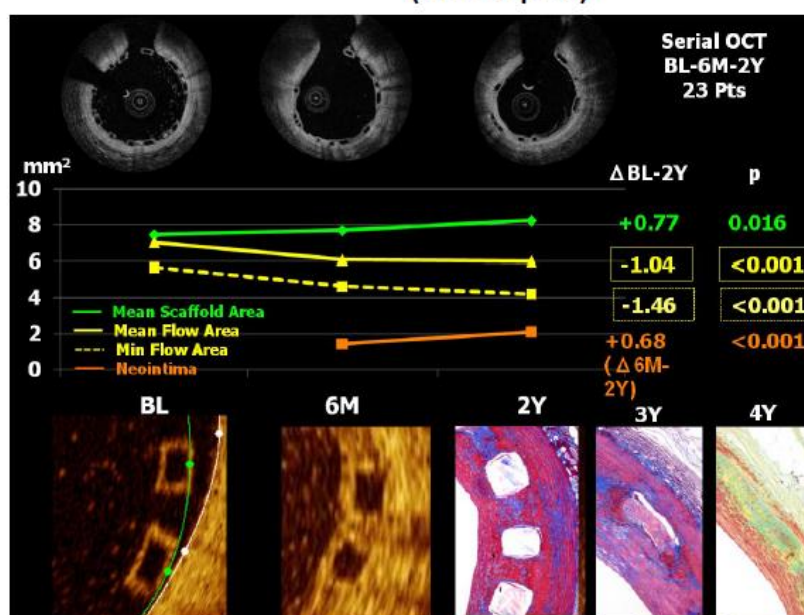
Estudos que o Projeto ABSORB tem em desenvolvimento. Ao longo da revisão foram abordados o estudo ABSORB Cohort A e Cohort B, o estudo ABSORB Extend e o ABSORB II

Anexo 2



ABSORB Cohort B

6 to 24 Month OCT Results – Serial Analysis (Group 1)



Serruys, PW., TCT 2011.

Information contained herein for use in the UK only. AP2837538-OUS Rev A



Evolução histológica e imagiológica dos 6 aos 24 meses, do grupo 1 no estudo ABSORB Cohort B.


Aos 2 anos ainda se reconhecia a estrutura através da OCT e na histologia também é visível. Aos 3 anos verificou-se a reabsorção do stent confirmando os dados base pré-clínicos. Aos 4 anos, na histologia, não se apresenta a estrutura do dispositivo.

Anexo 3

Table 2. Clinical outcomes at 30 days, 6 months, and 12 months in the all subjects registered population.

| | | 30 days N=512 | 180 days N=512 | 1 year N=512 |
|---|--------------------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| Non-hierarchical events | Cardiac death (%) | 0.0 | 0.2 | 0.4 |
| | Myocardial infarction (%) | 2.1 | 2.7 | 2.9 |
| | Q-wave (%) | 0.6 | 0.6 | 0.8 |
| | Non-Q-wave (%) | 1.6 | 2.1 | 2.1 |
| | ID-TLR (%) | 0.2 | 0.6 | 1.8 |
| | CABG (%) | 0.0 | 0.2 | 0.4 |
| | PCI (%) | 0.2 | 0.4 | 1.4 |
| | ID-Non TLR, TVR | 0.0 | 0.6 | 1.2 |
| | Scaffold thrombosis (def/prob) | 0.4 | 0.6 | 0.8 |
| Composite events | ID-MACE (%) | 2.1 | 2.9 | 4.3 |
| | ID-TVF (%) | 2.1 | 3.3 | 4.9 |
| | ID-TLF (%) | 2.1 | 2.9 | 4.3 |
| ID-TLR: ischaemia-driven target lesion revascularisation; MACE: major adverse cardiac events (cardiac death, MI, ID-TLR); MI: myocardial infarction; TLF: target lesion failure (cardiac death, TV-MI, ID-TLR); TVF: target vessel failure (cardiac death, MI, ID-TLR, non-TLR TVR); TVR: target vessel revascularisation | | | | |

Twelve-month clinical outcomes from ABSORB EXTEND

 EuroIntervention 2014; 9-online publish-ahead-of-print April 2014

